TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Docteur G. BILLARD

TOULOUSE
IMPRIMERIE MARQUÉS & Cie
22, Boulevard de Strasbourg, 22
—
1898

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13

TITRES

LAURÉAT DE LA FACULTÉ. — Concours pour le prix de fin d'année 1892 et 1893.

PRÉPARATEUR DU COURS DE PHYSIOLOGIE. — 1893-1894.

INTERNE DES HOPITAUX. — Prix Pérès. — Concours juillet 1894.

PRÉPARATEUR DU COURS DE BACTÉRIOLOGIE. — 1895-1896.

CHEF DES TRAVAUX DÉLÉGUÉ DE PHYSIOLOGIE. — 1896-1897, 1897-1898.

DOCTEUR EN MÉDECINE. — Février 1898.

ENSEIGNEMENT

TRAVAUX PRATIQUES DE PHYSIOLOGIE

CONFÉRENCES ET DÉMONSTRATIONS EXPÉRIMENTALES PENDANT LE SEMESTRE D'ÉTÉ. — 1896-97, 1897-98.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

ETUDES PHYSIOLOGIQUES

I

Sur les fonctions du thymus. Effets de l'ablation du thymus chez la grenouille. (En collaboration avec M. le professeur Abelous). *Société de Biologie*, 24 juillet 1896.

L'ablation des deux thymus chez la grenouille, où cet organe persiste toute la vie, nous a permis d'observer la production de trois ordres de symptômes :

1° Troubles dynamiques, qui consistent en une très faible résistance à la fatigue, et en une parésie progressive s'accentuant jusqu'à la mort.

2° Troubles trophiques, décoloration de la peau, ulcérations et sphacèles cutanés.

3° Altérations du sang, gonflement œdémateux généralisé, hémophilie, augmentation du nombre des globules blancs, gonflement des hématies.

La mort est la conséquence fatale de l'ablation des deux thymus. En été, la survie est de huit jours environ.

L'ablation d'un seul thymus n'entraine pas nécessairement la mort ; on peut observer l'hypertrophie du thymus restant ; l'ablation de celui-ci est suivie de mort.

Les troubles qui suivent l'ablation complète nous paraissent dus à l'accumulation dans l'organisme de substances toxiques que le thymus serait chargé de neutraliser ou de détruire.

II

Recherches sur les fonctions du thymus chez la grenouille. (En collaboration avec M. le professeur Abelous). *Archives de Physiologie*, octobre 1896.

Ce mémoire comporte l'étude détaillée des troubles consécutifs à l'ablation des deux thymus ou d'un seul (troubles dynamiques et trophiques, altérations du sang). Nous avons ensuite montré que l'incision de la peau des grenouilles hydrémiées, à la suite de l'ablation totale du thymus, permet de recueillir des humeurs toxiques, surtout pour des grenouilles opérées.

Ces faits nous permettent de supposer que la mort est due à une auto-intoxication à la suite de l'ablation du thymus. L'insertion sous-cutanée de cet organe ne prolonge pas sensiblement la vie; elle peut néanmoins faire reparaître la coloration primitive de la peau.

III

De l'action anticoagulante du foie des crustacés. (En collaboration avec M. le professeur Abelous.) *Société de Biologie*, 26 novembre 1897.

Le suc brun jaunâtre qui s'écoule de l'hépato-pancréas excisé de l'écrevisse ou du homard empêche la coagulation par mélange direct *in vitro* à l'hémolymphe d'écrevisse, au sang de chien et de lapin. Pour obtenir cet effet, il faut environ XX gouttes de suc pour 10 c.c. de sang.

En injections intra-veineuses, à la dose de 1,50 c.c. par kilogramme d'animal, on obtient chez le chien et chez le lapin l'incoagulabilité du sang. Chez le chien, il survient en outre une narcose assez profonde avec insensibilité relative.

Les injections intra-péritonéales restent sans effet.

Le foie des crustacés renferme donc une ou plusieurs substances anticoagulantes directes et des substances anticoagulantes indirectes.

IV

De l'action du suc hépatique d'écrevisse sur la circulation. (En collaboration avec M. le professeur Abelous.) *Société de Biologie*, 24 décembre 1897.

En injection intra-veineuse, le suc hépatique d'écrevisse produit un abaissement très marqué de la pression sanguine, coïncidant avec un ralentissement des rythmes cardiaque et respiratoire. Ces résultats peuvent être obtenus même avec du suc préalablement bouilli et à des doses inférieures aux doses anticoagulantes (chien, lapin).

Chaque nouvelle injection produit une nouvelle baisse de pression (différence avec les peptones). La section des deux nerfs vagues ne supprime pas cette action.

Presque toujours les doses anticoagulantes sont toxiques.

V

Influence du foie sur l'action anticoagulante du suc hépatique d'écrevisse. (En collaboration avec M. le professeur Abelous). *Société de Biologie*, 28 janvier 1898.

Deux ordres de faits nous ont montré le rôle du foie dans l'action des substances anticoagulantes indirectes du suc hépatique d'écrevisse :

1° *L'ablation du foie*, chez le chien, empêche les effets anticoagulants habituels des injections intra-veineuses du suc hépatique;

2° *Une circulation artificielle* de suc dilué dans le foie de chien permet de recueillir un liquide possédant des propriétés anticoagulantes directes et indirectes. Les portions les plus actives du liquide ainsi recueilli sont celles qui ont séjourné le plus longtemps dans le foie.

VI

Une première injection de suc hépatique d'écrevisse ou de peptones immunise-t-elle l'animal contre les effets d'une injection ultérieure de suc hépatique d'écrevisse? (En collaboration avec M. le professeur Abelous.) *Société de Biologie*, 25 février 1898.

Lorsque le sang a recouvré sa coagulabilité après une première injection soit de peptone, soit de suc hépatique d'écrevisse, une deuxième injection de suc hépatique rend de nouveau le sang incoagulable, ou tout au moins retarde beaucoup sa coagulation. Il n'y a donc pas immunisation à proprement parler.

Nous avons insisté sur ce fait, qu'après la deuxième injection, le sang ne devient incoagulable qu'au bout d'un certain temps, tandis qu'il le devenait presque immédiatement après la première injection de peptone ou de suc hépatique.

On peut supposer que le foie sous l'action excitatrice de la première injection a été en quelque sorte à peu près épuisé dans sa production de substances anticoagulantes, d'où la nécessité d'un temps plus long pour qu'après la deuxième injection, la quantité de ces substances élaborées soit suffisante.

Une interprétation analogue peut être, croyons-nous, donnée au fait suivant signalé dans la communication précédente : dans les circulations artificielles de suc hépatique dilué à travers le foie de chien, les portions de liquide les plus actives sont celles recueillies après le plus long séjour dans le foie.

L'incoagulabilité est plus longue après une injection de suc hépatique que de peptone.

VII

DE L'ACTION DU SUC HÉPATIQUE DES CRUSTACÉS SUR LA CIRCULATION ET LA COAGULATION DU SANG (Thèse pour le doctorat en médecine. Février 1898).

Si on ouvre une écrevisse par sa face ventrale, on peut facile-

ment extraire une grosse glande jaunâtre qui est l'hépatopancréas.

Un fragment de cet organe mélangé au sang *in vitro* peut empêcher la coagulation ; la glande excisée laisse transsuder un liquide jaune ambré qui fonce à l'air et parait entrainer avec lui la plus grande partie des substances anticoagulantes.

L'étude de l'action de ce liquide a déjà fait l'objet d'un certain nombre de communications à la Société de Biologie, mais c'est dans notre thèse de doctorat que nous avons plus entièrement exposé nos recherches.

Notre travail est divisé en cinq parties :

1° *Historique des substances anticoagulantes.*

2° *Action du suc hépatique sur la coagulation du sang et du lait* in vitro.

3° *Action du suc hépatique en injection intra-veineuse.*

4° *Mode d'action du suc hépatique.*

5° *Conclusions.*

1° Historique des substances anticoagulantes

Nous signalons simplement cette partie de notre thèse où nous avons exposé les découvertes et le mode d'action des substances anticoagulantes.

2° Action du suc hépatique sur la coagulation du sang et du lait *in vitro*.

Le suc hépatique d'écrevisse, de crabe, d'araignée de mer, de langouste, empêche, par mélange direct *in vitro*, la coagulation de l'hémolymphe d'écrevisse, du sang de chien et de lapin.

Le foie est le seul organe produisant des substances anticoagulantes directes.

L'ébullition ne détruit pas le principe actif qui empêche la coagulation ;

La quantité du suc hépatique d'écrevisse nécessaire pour suspendre la coagulation de 10 c.c. de sang de chien doit être au moins de XX à XXX gouttes ;

Les substances anticoagulantes directes sont insolubles dans l'alcool ;

Le suc hépatique contient des substances capables d'empêcher l'action du ferment de la présure sur le lait.

3° Action du suc hépatique en injections intra-veineuses.

Dans cette partie de notre étude, nous avons exposé une série d'expériences faites sur le chien et sur le lapin ; nous les avons groupées de la façon suivante :

a). Injections intra-veineuses de suc hépatique dilué à 1/4 avec de l'eau salée à 7 °/₀₀ (Exp. VIII à XIV) ;

b). Injections intra-veineuses de suc hépatique dilué à : 1/5, 1/6, 1/10 avec de l'eau salée à 7 °/₀₀. (Exp. XV à XVII).

c). Injections intra-veineuses de suc hépatique *bouilli* dilué à 1/4 avec de l'eau salée à 7 °/₀₀ (Exp. XVIII à XXII) ;

d). Injections intra-veineuses d'extrait aqueux de foies obtenu par macération dans l'eau chloroformée. (Exp. XXIII et XXIV) ;

e). Injections intra-veineuses de solutions aqueuses d'extrait alcoolique de suc hépatique. (Exp. XXV et XXVI) ;

f). Injections intra-veineuses de solution aqueuse du précipité par l'alcool du suc hépatique. (Exp. XXVII à XXIX) ;

g). Injections intra-veineuses de la solution du précipité par l'alcool du suc hépatique dialysé (Exp. XXX).

Chacun de ces groupes d'expériences est suivi d'un tableau synoptique où sont notés : le poids de l'animal, l'heure de l'injection, le moment de la prise du sang, le moment de la coagulation et la durée de l'incoagulabilité.

Dans le cours du texte nous avons intercalé des diagrammes montrant les variations de la tension sanguine à la suite des injections intra-veineuses.

Les résultats que nous avons pu déduire de ce travail sont ainsi exposés.

α. — *Influence des injections intra-veineuses de suc hépatique d'écrevisse sur la coagulation.* — Le suc hépatique injecté dans les veines suspend la coagulation du sang et de la lymphe chez le lapin et chez le chien, à la dose de 1 c.c. à 1,50 c.c. de suc par par kilogramme d'animal.

Les mêmes effets sont obtenus lorsque le suc hépatique a été bouilli, et cette action négative de la chaleur supprime l'hypothèse de l'intervention d'un ferment soluble; cependant la chaleur produit un précipité qui, bien que peu abondant, entraîne avec lui la plus grande partie des substances actives.

Traité par l'alcool, le suc hépatique cède à celui-ci une faible partie des substances anticoagulantes indirectes.

Sous l'action de l'alcool il se forme un précipité qui, desséché dans le vide et dissous ensuite dans l'eau salée, fournit un liquide très actif contenant les agents anticoagulants directs et indirects.

Dans les foies qui ont laissé transsuder le suc hépatique, il reste encore en petite quantité des substances solubles dans l'eau capables de suspendre la coagulation.

La solution aqueuse du précipité par l'alcool de suc hépatique ne laisse pas dyaliser les substances anticoagulantes.

6. *Influence des injections intra-veineuses de suc hépatique d'écrevisse sur la pression sanguine et sur le rythme cardiaque.*

Pression sanguine. — L'injection intra-veineuse de suc hépatique d'écrevisse détermine une chute de la pression artérielle; contrairement aux effets obtenus avec la peptone, de nouvelles injections provoquent de nouvelles baisses de pression.

La dose de substance injectée, capable de produire une chute de pression, est bien inférieure à celle nécessaire pour suspendre la coagulabilité du sang.

Ces effets sont produits par le liquide bouilli aussi bien chez le lapin que chez le chien.

Les substances solubles dans l'alcool fournies par le suc ne produisent qu'une baisse peu sensible; celles qui sont précipitées par l'alcool, puis desséchées et dissoutes dans l'eau salée, déterminent, au contraire, une baisse de pression très marquée.

Il reste dans les foies qui ont laissé transsuder le suc hépatique des agents solubles dans l'eau pouvant produire la chute de la pression artérielle.

Ces effets peuvent être obtenus sur un chien à pneumo-gastriques sectionnés.

Rythme cardiaque. — La chute de la pression sanguine coïncide

avec un ralentissement du cœur et une diminution d'amplitude des pulsations (chiens, lapins).

L'étude des effets sur le cœur du suc hépatique des crustacés a été faite sur le cœur de la grenouille curarisée, ou dont la moelle a été détruite, enfin sur des grenouilles normales. Le suc était tantôt injecté sous la peau, tantôt dans la veine abdominale, tantôt instillé directement sur le cœur.

γ. Influence des injections intra-veineuses de suc hépatique sur la respiration. — Les injections sont immédiatement suivies d'une légère accélération respiratoire avec augmentation d'amplitude; mais lorsque la pression sanguine diminue, les mouvements respiratoires se ralentissent et ce ralentissement persiste jusqu'au moment où la pression artérielle est remontée à son niveau primitif.

δ. Influence des injections intra-veineuses du suc hépatique sur la sécrétion urinaire. — L'injection produit un arrêt de la sécrétion urinaire coïncidant avec la diminution de la tension sanguine. Nous avons pu retrouver des substances anti-coagulantes indirectes dans les urines d'un lapin qui avait reçu en injection intrapéritonéale une haute dose (10 c.c.) de suc hépatique.

ε Toxicité du suc hépatique d'écrevisse. — La toxicité du suc hépatique d'écrevisse est variable avec les animaux injectés et avec l'espèce animale.

Presque tous les lapins meurent au cours de l'expérience et les doses franchement anticoagulantes ont toujours été mortelles. On peut injecter les doses habituellement mortelles en les diluant dans l'eau salée ; leur nocuité est d'autant plus faible que la dilution est plus étendue.

Chez le chien, la survie est plus longue, mais la mort a lieu d'habitude en moins de 24 heures. Les effets observés sont : de la narcose, des vomissements, une augmentation des sécrétions glandulaires (glandes salivaires, lacrymales), de la diarrhée.

Après avoir étudié les effets des injections intra-veineuses de suc hépatique, nous avons montré que les *injections intra-péritonéales* restent sans effet sur la coagulation et la circulation du sang.

4° Mode d'action du suc hépatique d'écrevisse.

Par des *injections intra-veineuses de plasma et de sang incoagulables*, nous avons pu, chez le lapin, empêcher la coagulation du sang. Ce résultat nous a permis de conclure que l'organisme de l'animal ayant reçu une injection intra-veineuse de suc hépatique produisait, sous l'influence de cette injection, des substances anticoagulantes indirectes quo l'on retrouve dans le plasma sanguin. Nos expériences d'ablation du foie et de circulation artificielle de suc hépatique à travers cet organe nous ont montré que celui-ci était spécialement chargé de sécréter ces substances anticoagulantes.

Cette hypothèse est justifiée par les résultats des circulations artificielles de suc hépatique à travers le foie ; nous avons pu voir que les portions de liquide les plus actives étaient celles recueillies après le plus long séjour dans le foie.

Enfin, nos recherches, pour connaître l'action du suc hépatique sur le *ferment de la fibrine*, nous ont permis de conclure que le ferment n'existe pas en liberté dans le plasma incoagulable, ce qui peut s'expliquer par la longue conservation de l'intégrité des leucocytes que nous avons plusieurs fois constatée.

5° Conclusions

Le suc hépatique contient des substances anticoagulantes directes, insolubles dans l'alcool fort et qui ne sont pas détruites par l'ébullition ; elles sont solubles dans l'eau, elles ne dialysent pas.

Le suc hépatique injecté dans les veines produit un abaissement de la tension sanguine avec lequel coïncident un ralentissement des rythmes cardiaque et respiratoire et une diminution ou un arrêt de la sécrétion urinaire.

Le suc hépatique contient des substances anticoagulantes indirectes, en partie solubles dans l'alcool fort, et qui ne sont pas détruites par l'ébullition ; ces substances solubles dans l'eau ne dialysent pas. Elles agissent, en injection intra-veineuse, en faisant produire par le foie des substances anticoagulantes encore inconnues.

Ces substances anticoagulantes directes et indirectes du suc hépatique sont probablement différentes ; elles présentent les caractères des albuminoïdes et peut-être sont-elles des albumoses.

Elles paraissent devoir leur pouvoir anticoagulant à ce fait que dans le sang qui les renferme, les globules rouges et blancs conservent fort longtemps leur intégrité. Or, on sait que le fibrin-ferment est mis en liberté par la désagrégation des leucocytes.

VIII

Recherches sur les fonctions des branches diaphragmatiques des nerfs intercostaux. (En collaboration avec M. Cavalié). *Société de Biologie*, 18 mars 1898.

L'excitation directe des branches diaphragmatiques des nerfs intercostaux nous a permis de constater chez différents animaux, que celles-ci contenaient des fibres motrices se distribuant à un territoire du diaphragme, peu étendu, au voisinage des côtes.

Nous avons d'autre part sectionné les deux phréniques au niveau de la première côte afin de nous rendre compte si les branches des intercostaux pouvaient établir une suppléance.

Les animaux à type à peu près exclusivement abdominal succombent en quelques heures à la résection des deux phréniques (lapins, cobayes, rats) ; les animaux à type respiratoire costo-diaphragmatique (chien) présentent après cette opération le type respiratoire inverse, qui se maintient même au bout d'un mois.

Les fibres motrices des branches diaphragmatiques des nerfs intercostaux ne peuvent donc suppléer les nerfs phréniques d'une façon suffisante.

IX

De quelques effets consécutifs à la résection des phréniques. (En collaboration avec M. Cavalié). *Société de Biologie*, 25 mars 1898.

1° Aussitôt après la résection des deux phréniques chez le chien, le diaphragme perd sa tonicité ; l'étude des modifications de la res-

piration et des graphiques enregistrés nous permet de croire que les branches diaphragmatiques des nerfs intercostaux peuvent rétablir en grande partie cette tonicité.

2° Les chiens dont les phréniques ont été réséqués, maigrissent considérablement. Nous avons observé, sur deux jeunes chiens, un arrêt de développement manifeste du train postérieur et des organes abdominaux.

OBSERVATIONS PATHOLOGIQUES

X

Sur une alopécie ichthyosique. (*Journal des maladies cutanées et syphilitiques*, mai 1897.)

XI

Syphilis mutilante du centre de la face. (*Ibid.*, juin 1897.)

XII

Sur un cas de psoriasis primitif et isolé des ongles. (*Ibid.*, juillet 1897.)

XIII

Lymphite suppurée de la verge au cours de la blennorrhagie. (*Ibid.*, juillet 1897.)

XIV

Sur un cas d'iodisme grave et sur sa pathogénie. (*Ibid*, août 1897.)

XV

Sur un kératome syphilitique palmaire de forme singulière. (*Ibid.*, août 1897.)
